

## Endothélium, Valvulopathie, Insuffisance Cardiaque (EnVI)

### Remodelage métabolique dans la décompensation aiguë de l'insuffisance cardiaque

### Metabolic remodeling in acute decompensated heart failure

Unité de recherche / Research Unit

UMR 1096

Université de ROUEN

#### Sujet de thèse / Thesis subject

La décompensation aiguë de l'insuffisance cardiaque (DAIC) est un problème de santé publique majeur car associée à une morbidité élevée malgré les traitements actuels. Récemment, le remodelage métabolique cardiaque s'est avéré jouer un rôle dans l'insuffisance cardiaque chronique en favorisant le déséquilibre entre la demande et l'apport en oxygène. Cependant, le rôle du remodelage métabolique dans la DAIC reste inconnu. L'objectif du projet est donc d'élucider l'évolution temporelle des adaptations métaboliques cardiaques au cours de la DAIC afin de pouvoir à terme proposer de nouvelles stratégies de prise en charge.

#### Méthodes et matériel

##### Modèle expérimental

La DAIC sera induite chez le rat insuffisant cardiaque par une surcharge en NaCl (1,8 g/kg dans 2,5 ml d'eau), tandis que le groupe contrôle recevra 2,5 ml d'eau.

##### Évaluation temporelle du remodelage métabolique cardiaque au cours de la DAIC (1ère année)

Les effets de la DAIC seront confirmés par des évaluations échocardiographiques, IRM et hémodynamiques avant puis 1, 6 et 14 jours après la DAIC. Le plasma et le cœur des animaux seront collectés pour l'évaluation du métabolisme mitochondrial ex vivo par l'imageur métabolique (Seahorse FX19) et la biodisponibilité des substrats sera évaluée grâce à des kits ELISA. L'expression et/ou l'activité d'acteurs impliqués dans le remodelage métabolique seront étudiées par spectrométrie de masse.

##### Rôle de la modulation métabolique dans le traitement de la DAIC. (2ème année)

La réduction de la fréquence cardiaque par le S38844 s'oppose au développement de la DAIC, mais le rôle du remodelage métabolique dans ces effets bénéfiques est inconnu. Ainsi, nous évaluerons les modifications du métabolisme cardiaque induites par le S3884 en relation avec ses effets cardiovasculaires. De plus, la fonction endothéliale sera déterminée sur les artères coronaires et mésentériques.

##### Détermination des effets directs sur les cellules cardiaques. (3ème année)

Afin d'évaluer si les effets fonctionnels cardiaques résultent d'effets métaboliques directs ou indirects sur les cardiomyocytes, l'impact du S38844 sera évalué par incubation ex vivo et in vivo de celui-ci sur des myocytes et des vaisseaux isolés à 24 heures, 6 et 14 jours post DAIC.

#### General context

Acute Decompensation of Heart Failure (ADHF) is a growing medical problem, remaining associated, despite current treatments, with a high morbidity. Recently, metabolic remodeling, has been shown to play a crucial role in the chronic heart failure contributing to the imbalance between oxygen demand and supply. However, the role of metabolic remodeling in ADHF has been mostly overlooked. Thus, the goal of the project is to elucidate the temporal evolution of the metabolic remodeling during ADHF in order to identify new therapeutic targets.

#### Methods and Material

##### Experimental model

ADHF will be induced by NaCl loading to rats with heart failure.

##### Temporal evaluation of cardiac metabolic remodeling during ADHF (first year)

The effects of ADHF will be confirmed by echocardiographic, hemodynamics and MRI assessment.

The plasma and hearts of the animals will be collected for evaluations of cardiac energy metabolism (Seahorse FX metabolic imager). The bioavailability of energy substrates will be assessed using ELISA kits, while the expression and / or activity of enzymes involved in the metabolic remodeling will be studied using the MALDI-TOF MSI.

Impact of metabolic modulation on cardiovascular dysfunction induced by ADHF. (second year)

Heart rate reduction by the If current inhibitor S38844 opposes the ADHF. However, the role of the metabolism in these beneficial effects is unknown. Thus, we will evaluate modifications of metabolic remodeling induced by S38844 in relation with the cardiovascular effects. Moreover, the coronary and mesenteric resistance arteries will be removed to assess the impact on the endothelial vascular function, while cardiac metabolic assays will be performed as indicated above.

Investigations of direct effects of treatments on cardiac cells (third year)

In order to evaluate whether the cardiac functional effects result from direct metabolic effects on cardiomyocytes, or depend on indirect effects including vascular changes influencing myocardial perfusion, the impact of S38844 will also be assessed by ex vivo and in vitro incubation with S38844 of isolated myocytes and coronary vessels obtained from animals 24 hours or 6 and 14 days after ADHF.

### **Expérience et formation souhaitées / searched skills**

Au plan théorique, le candidat possédera des connaissances solide en physiologie et physiopathologie cardiovasculaire en particulier de l'insuffisance cardiaque. Il aura des notions sur le métabolisme énergétique du myocarde.

Au plan pratique, les aptitudes suivantes sont requises : 1) analyses cardiovasculaire fonctionnelle in vivo par échocardiographie et pléthysmographie, 2) mesures métaboliques in vivo et in vitro , 3) évaluation de la fonction vasculaire in vitro, 4) épreuve d'effort sur tapis de course, 5) suivi des animaux dans un protocole de longue durée (habilitation à l'expérimentation animale niveau 2) et 6) immuno-histologie et analyse d'images.

En Anglais :

The candidate will have knowledge of the physiology and pathophysiology of heart failure. He/she should have notions in the field of metabolic energy adaptation of the myocardium during heart failure.

Moreover, the following skills are required: 1) in vivo functional analyzes by echocardiography and plethysmography, 2) in vivo and in vitro metabolic assessment, 3) evaluation of vascular function in vitro, 4) stress test on a treadmill, 5) monitoring of animals in a long-term protocols (authorization for animal experimentation level 2), 6) immuno-histology and image analysis

### **Contacts**

Paul MULDER

[paul.mulder@univ-rouen.fr](mailto:paul.mulder@univ-rouen.fr)

02 35 14 83 59